

Катарина М. Стерджен<sup>1\*</sup>, Майкл Дж. Даффи<sup>2</sup>, Ульф-Хакан Стенман<sup>3</sup>, Ганс Лилья<sup>4</sup>, Нильс Брюннер<sup>5</sup>, Дэниэл У. Чан<sup>6</sup>, Ричард Бабаян<sup>7</sup>, Роберт К. Баст-младший<sup>8</sup>, Барри Доуэлл<sup>9</sup>, Франциско Х. Эстева<sup>10</sup>, Кай Хаглунд<sup>11</sup>, Надя Харбек<sup>12</sup>, Дэниэл Ф. Хэйес<sup>13</sup>, Мэдс Холтен-Андерсен<sup>14</sup>, Джордж Дж. Клее<sup>15</sup>, Рольф Ламерц<sup>15</sup>, Леендерт Х. Лоойенга<sup>16</sup>, Рафаэль Молина<sup>17</sup>, Ганс Йорген Нильсен<sup>18</sup>, Гарри Риттенхаус<sup>19</sup>, Аксель Семьеноу<sup>20</sup>, И-Минь Ши<sup>6</sup>, Поль Сибли<sup>21</sup>, Дьердь Селетормош<sup>22</sup>, Гарстен Стефан<sup>23</sup>, Лори Соколл<sup>6</sup>, Барри Р. Хомфман<sup>24</sup>, Элефтериос П. Диамандис<sup>24</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ США ПО ПРИМЕНЕНИЮ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ В МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

(продолжение, начало см. в № 1, 2, 2012)

*Статья переведена с разрешения Американской ассоциации клинической химии. Ассоциация не отвечает за точность перевода. Мнение ассоциации и редакции журнала может не совпадать с мнением авторов публикации. При цитировании статьи просьба ссылаться на оригинальный источник в журнале «Clinical Chemistry».*

*National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers*  
Catarine M. Sturgeon<sup>1</sup>, Michael J. Duffy<sup>2</sup>, Ulf-Hakan Stenman<sup>3</sup> and co-workers

<sup>1</sup> Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, UK,  
<sup>2</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, St Vincent's University Hospital and USD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Ireland,

<sup>3</sup> Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

*This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of AACC or the journal. Reprinted from Clin. Chem. 2008. Vol. 54: N.12. P. e11—e79, by permission of the publisher.*

*Original Copyright © 2008 American Association of Clinical Chemistry, Inc.*

*When citing this article, please refer to the original publication source in the journal, Clinical Chemistry.*

## МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Члены подкомитета НАКБ по раку прямой и ободочной кишки: Нильс Брюннер (председатель), Майкл Дж. Даффи, Кай Хаглунд, Мэдс Холтен-Андерсен, Ханс Дж. Нильсен

<sup>2</sup> Все полученные комментарии к Рекомендациям НАКБ по раку прямой и ободочной кишки включены в Приложение, доступное онлайн. В качестве рецензентов были приглашены проф. Дункан Джорделл и проф. Каллум Фрэйзер

### Предпосылки

Рак прямой и ободочной кишки (колоректальный рак — КРР) является третьим по распространенности в мире. По оценкам, каждый год выявляют около миллиона новых случаев этого заболевания, и около полумиллиона больных умирают [230]. В США КРР также является третьим по распространению злокачественным заболеванием. В 2007 г. было выявлено 154 000 новых случаев. КРР, по большей части, выявляется в прямой кишке (38 %), за ней по значению следует сигмовидная кишка (29 %), слепая кишка

(15 %) и поперечная и изогнутая части ободочной кишки (10 %). Только около 5 % случаев обнаруживаются в восходящей части ободочной кишки и 3 % — в нисходящей [231].

Симптомы КРР могут включать перемежающуюся боль в животе, тошноту, рвоту и кровотечение. Пальпируемое образование может быть выявлено у больных с правосторонним КРР. Рак прямой и сигмовидной кишки с большей вероятностью, чем рак ободочной кишки, может сопровождаться симптомами до постановки диагноза, поскольку у таких больных часто бывают кровотечения из заднего прохода. Важно отметить, что ранние стадии рака ободочной кишки нередко протекают без симптомов.

Наиболее широко используемым прогностическим индикатором для больных КРР является стадия заболевания при постановке диагноза. Хотя исходная система определения стадий по Дьюку несколько раз модифицировалась, основными показателями остаются степень инвазии через стенку кишечника

и в региональные лимфатические узлы. На практике самой распространенной является система *TNM* Международного союза против рака [232] и система Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer) [233]. В системе *TNM* «Т» относится к локальному протяжению нелеченной первичной опухоли на момент постановки первичного диагноза. Обозначение «N» относится к статусу региональных лимфатических узлов, «M» относится к наличию отдаленных метастазов при первичном осмотре [234].

Хотя оперативное вмешательство рассматривается как основной метод лечения КРР, некоторым больным перед операцией могут проводить облучение и/или химиотерапию. В 1990 г. Консенсусная конференция Национальных институтов здоровья США рекомендовала вести больных КРР III стадии на адъювантной химиотерапии [235]. Последующий объединенный анализ больных КРР III стадии подтвердил, что адъювантная химиотерапия увеличивает вероятность отсутствия рецидивов опухоли в течение пяти лет и вероятность выжить в течение пяти лет [236].

Смысл адъювантной терапии после резекции опухоли при КРР на II стадии (по Дьюку – B) неясен. В 2004 г. Экспертная комиссия Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендовала в целом не проводить адъювантную терапию больным КРР II стадии [237]. Однако эта же комиссия также констатировала, что «существуют популяции больных на II стадии заболевания, для которых можно рассматривать возможность адъювантной терапии, к их числу относятся больные с неадекватно взятыми образцами лимфатических узлов, патологическими изменениями уровня T4, перфорацией или гистологическими признаками плохой дифференцировки» [237].

В 1900 г. Консенсусная конференция Института здоровья США (NIH Consensus Conference) рекомендовала сочетать адъювантную химиотерапию и высокие дозы внешнего облучения у больных раком прямой кишки II или III стадии [235]. Хотя оказалось, что облучение не влияет на общую выживаемость, она снижает вероятность местных рецидивов, которые являются причиной значительного отягощения состояния больных раком прямой кишки.

Несмотря на проведение потенциально излечивающих операций, у 40–50 % больных КРР развиваются рецидивы или метастазы [238]. В попытках выявлять ранние рецидивы, пока они еще поддаются резекции, большинство больных на II или III стадии в настоящее время берут под наблюдение. Стратегии наблюдения могут предусматривать одно или более из следующего списка: объективное исследование, рентген грудной клетки, УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная визуализация, эндо-

скопия, клинические анализы крови, определение маркеров опухоли.

КРР является одним из первых злокачественных заболеваний, при лечении которого был использован маркер опухоли, а именно карциноэмбриональный антиген (КЭА). В данном руководстве НАКБ представлены рекомендации по использованию не только КЭА, но и других маркеров при лечении больных КРР. Кроме того, учтены рекомендации других экспертных групп по использованию маркеров опухолей при КРР.

При подготовке данного руководства была проанализирована литература, посвященная маркерам опухолей при КРР. Особое внимание было уделено обзорам, в том числе систематическим и проспективным рандомизированным исследованиям, которые включали применение маркеров, руководствам, а также публикациям экспертных комиссий. По мере возможности, согласованные рекомендации комиссии НАКБ основаны на имеющихся фактических данных.

#### *Доступные в настоящее время маркеры КРР*

Наиболее широко изученные маркеры КРР, фазы их разработки и уровни обоснованности их применения перечислены в *табл. 9*.

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ КОЛЛЕГИИ НАСВ ПО МАРКЕРАМ ОПУХОЛЕЙ ПРИ КРР

В *табл. 10* даны рекомендации по применению маркеров опухолей при КРР, представленные в репрезентативных руководствах, суммированы указания НАСВ по применению маркеров при этом злокачественном заболевании. Ниже подробнее рассмотрены наиболее изученные маркеры из перечисленных в *табл. 10*.

## КАРЦИНОЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН (КЭА)

*КЭА в скрининге.* Использованию КЭА при скрининге КРР препятствуют недостаточная чувствительность и специфичность в сочетании с низкой распространенностью КРР в бессимптомных популяциях [239–241]. В согласии с рекомендациями ASCO [242–244] и EGTM [245–246], комиссия НАСВ констатирует, что КЭА не может использоваться при скрининге здоровых лиц на присутствие раннего КРР.

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ № 1 КОЛЛЕГИИ НАСВ: СЫВОРОТОЧНЫЙ КЭА В СКРИНИНГЕ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

КЭА не следует использовать при скрининге здоровых лиц на присутствие раннего КРР. Уровень обоснованности: IV/V; сила рекомендации: А.

Доступные маркеры колоректального рака (КРР)

Маркер	Применение	Фаза разработки	Уровень обособности*	№ по списку литературы
<i>В крови</i>				
КЭА	Прогноз	Дооперационный уровень может приносить прогностическую информацию, однако его редко используют в клинической практике	III	239–241
	Наблюдение после резекции	В клинике — обычно в сочетании с облучением и клинической картиной	I	251–255
	Наблюдение на поздних стадиях	В клинике — обычно в сочетании с облучением и клинической картиной	III	239–241
Раковый антиген (СА 19.9)	Прогноз	Проходит оценку	III	264–269
	Наблюдение после резекции и на поздних стадиях	Проходит оценку	IV	262, 263
СА 242	Прогноз	Проходит оценку	III	270, 271
Тканевый ингибитор металлопротеиназы TIMP-1	Прогноз/скрининг в популяции высокого риска	Проходит оценку	III	274–275
<i>В тканях</i>				
Тимидилатсинтаза	Прогноз	Проходит оценку. Из результатов метаанализа следует, что высокий уровень тимидилатсинтазы предсказывает неблагоприятный исход [279]. Метод определения не стандартизирован	I	276–280, 564
	Предсказание реакции на химиотерапию 5-фторурацилом на поздних стадиях	Проходит оценку. Высокий уровень может предсказывать отсутствие реакции на 5-ФУ на поздних стадиях заболевания. Из некоторых работ следует, что тимидилатсинтазу следует определять в зоне обнаружения метастазов, подлежащих лечению	III	276–280, 564
Нестабильность микросателлитных участков ДНК (MSI)	Прогноз	Проходит оценку. Обобщенный анализ показал, что при опухолях с MSI прогноз на 15 % лучше, чем при стабильности микросателлитных участков [285]. В целом, данные противоречивы	I	282–284, 565
	Предсказание реакции на химиотерапию	Результаты противоречивы, проводится дальнейшая оценка	III	289–291, 292
Фенотип отсутствия 18q	Прогноз	Проходит оценку. Прогностическая ценность установлена в метаанализе. Способ определения не стандартизирован	I	292
Урокиназа/ингибитор-1 плазминогена (uPA/PAI-1)	Прогноз	Проходит оценку	III	289–291
Онкоген ras	Прогноз	Обобщенный анализ показал, что мутации в гене ras имеют слабую предсказательную силу на стадии C, но не на стадии B по Дьюку. Применение в клинике маловероятно	I	292
	Предсказание пользы от лечения	Этот маркер может быть полезным при лечении антителами против рецепторов к эпидермальному фактору роста — цетуксимабом и панитумабом	III	294–297
Белок p53	Прогноз	Метаанализ показал, что аномальный p53 слабо связан с неблагоприятным исходом. Применение в клинике маловероятно	I	293

Окончание табл. 9

Маркер	Применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности*	№ по списку литературы
<i>В кале</i>				
Тест на скрытую кровь в кале	Скрининг бессимптомной популяции	В рандомизированных исследованиях показано, что скрининг с помощью теста на скрытую кровь снижает смертность от КРР. Применяется специально при скрининге КРР. Целесообразность подобного скрининга изучается во многих странах. Как маркер, лишен чувствительности к раннему КРР и аденомам на поздних стадиях, может давать ложноположительные результаты	I	300, 302–306
Панели ДНК	Скрининг бессимптомной популяции	Обследование бессимптомной популяции показало, что панель ДНК может быть чувствительней, чем <i>FOBT</i> , для выявления аденом на поздней стадии и инвазивного КРР [79]	III/IV для большинства панелей. I для одной из них [317]	313–317
<i>Генетические маркеры</i>				
Ген <i>APC</i>	Выявление лиц с высоким риском КРР	Используют в специализированных клинических центрах	Экспертная оценка	322, 323, 326, 567, 568
<i>MSI</i>	Предварительный скрининг на наследственный полипоз	Используют в специализированных клинических центрах	III	322, 323, 567–569
Мутации в генах, ответственных за коррекционную репарацию ДНК ( <i>MLH1 / MSH2 / MSH6 / PMS2</i> )	Выявление лиц с высоким риском наследственного полипоза	Используют в специализированных клинических центрах	III/IV	322, 323, 326, 567, 569

\* Уровень обоснованности [120]: I — проведенное на большой выборке контролируемое исследование, специально спланированное для тестирования данного маркера, или метаанализ, сводный анализ или общий анализ нескольких исследований на уровне II или III; II — исследование, в котором данные по маркеру получены для проверки терапевтической гипотезы, но не для проверки полезности самого маркера; III — крупное проспективное исследование; IV — небольшое проспективное исследование; V — небольшое предварительное исследование

**КЭА в прогнозировании.** Как отмечено выше, для прогноза у больных КРР обычно ориентируются на стадию заболевания, установленную при исходном диагнозе. Однако в нескольких работах было показано, что концентрация КЭА до операции также дает прогностическую информацию, которая в ряде ситуаций оказалась независимой от стадии [239–2416, 247–249]. В связи с этим, комиссия NACB констатирует, что при планировании хирургического лечения можно использовать концентрацию КЭА перед операцией в сочетании с другими факторами. Однако в настоящее время концентрацию КЭА перед операцией не следует использовать для отбора больных на адъювантную терапию. Эти рекомендации в целом соответствуют тем, которые опубликовали ASCO и EGTM [242, 244–246].

Недавно комиссия Коллегии американских экспертов-патологов определила предоперационный уровень КЭА в сочетании со стадией по *TNM*, наличием метастазов в региональные лимфатические узлы, инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды и остаточной опухолью после операции, проведен-

ной для излечения, как прогностический признак КРР, соответствующий категории I [250]. По мнению Коллегии, прогностическими признаками I категории являются те, чье «прогностическое значение доказано со всей определенностью на основании многочисленных статистически состоятельных исследований и широким применением в клинической практике».

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 2 КОМИССИИ NACB:**

**СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ КЭА  
В ПРОГНОЗЕ И ПРЕДСКАЗАНИИ**

Концентрацию КЭА до операции можно использовать в сочетании с другими факторами при планировании хирургического вмешательства. Больных с повышенной концентрацией КЭА (например, >5 мкг/л) следует обследовать на присутствие отдаленных метастазов. В настоящее время концентрацию КЭА до операции не следует использовать при отборе больных для проведения адъювантной химиотерапии. Уровень обоснованности: III; сила рекомендации: C.

Рекомендации разных экспертных групп по использованию маркеров при колоректальном раке

Маркер	Применение	ASCO [242, 244, 257, 324, 325] <sup>a</sup>	EGTM [245, 246, 570]	НАКБ 2002 [15]	ESMO <sup>b</sup> [571–574]	NCCN [545]	ACS [311]	USPSTF	НАКБ 2008	SOR <sup>c</sup>
КЭА	Скрининг	Нет [257]	Нет	Нет	Публикаций нет	Публикаций нет	Публикаций нет	Публикаций нет	Нет	A
	Прогноз	Да, если полезно в определении стадии или в планировании операции [257]	Да	Публикаций нет	Да	Да, как часть работы по определению стадии	Публикаций нет	Публикаций нет	Да, в сочетании с другими факторами, если это полезно при определении стадии или при планировании операции	C
	Наблюдение после операции	Да, если больной — кандидат на операцию или системную терапию [257]	Да, для раннего выявления метастазов в печень	Да, клинически показана резекция метастазов в печень	Да	Да, если больной — кандидат на агрессивную хирургическую резекцию при выявлении рецидивов	Публикаций нет	Публикаций нет	Да, если больной — кандидат на резекцию печени или системную химиотерапию	A
	Мониторинг на поздней стадии заболевания	Да [257]	Да	Да, особенно если метастазы трудно оценить другими средствами	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Публикаций нет	Публикаций нет	Да, особенно если заболевание трудно оценивать другими способами	B
Ген APC	Скрининг наследственного полиποза	См. также общие указания ASCO по генетическому тестированию подверженности раку [324, 325]	Публикаций нет	Публикаций нет	Да	Да	Публикаций нет	Публикаций нет	Да	A
Микро-сателлиты хромосом	Исходный скрининг наследственного полиποза и КРР	Публикаций нет	Публикаций нет	Публикаций нет	Публикаций нет	Да	Публикаций нет	Публикаций нет	Да	A
Гены MMR <sup>d</sup> , например MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Скрининг наследственного полиποза и КРР	См. также общие указания по генетическому тестированию подверженности раку [324, 325]	Публикаций нет	Публикаций нет	Да	Да	Публикаций нет	Публикаций нет	Да	A
Скрытая кровь в кале	Скрининг бессимптомного населения	Публикаций нет	Да — для лиц 50 лет и старше	Публикаций нет	Публикаций нет	Публикаций нет	Да — для лиц 50 лет и старше	Да — для лиц 50 лет и старше	Да — для лиц 50 лет и старше	A

<sup>a</sup> Работа [325] проведена вместе с ASCO и Обществом клинической онкологии

<sup>b</sup> ESMO — Европейское общество клинической онкологии; ACS — Американское противораковое общество; NCCN — Национальная всесторонняя противораковая сеть; USPSTF — Рабочая группа профилактических служб США

<sup>c</sup> SOR (сила рекомендации): А — высокая (маловероятно, что дополнительные исследования изменят уверенность комиссии в ее оценке); В — умеренная (вероятно, что дальнейшие исследования существенно повлияют на уверенность комиссии в ее оценке, и она будет изменена); С — низкая (весьма вероятно, что дальнейшие исследования существенно повлияют на уверенность комиссии в ее оценке, и она будет изменена); D — очень низкая (любая оценка будет определенной)

<sup>d</sup> MMR — мутации в генах, ответственных за коррекционную репарацию ДНК

*КЭА в мониторинге после операции.* Основные цели наблюдения после хирургического вмешательства по поводу КРР состоят в подстраховке, выявлении возможных осложнений терапии и выявлении подлежащих резекции рецидивов и метастазов. В шести отдельных исследованиях был проведен метаанализ для сравнения исходов у больных при расширенном или минимальном мониторинге [251–256]. Во всех шести исследованиях сделан вывод, что последующий мониторинг приводит к умеренному, но статистически значимому улучшению исходов для больных. В одном из исследований показано, что к значительным последствиям в плане выживаемости приводит только наблюдение, которое включает определение КЭА [254].

В последнем руководстве ASCO констатируют, что у больных КРР на II или III стадии следует определять КЭА каждые 3 мес в течение минимум трех лет после установления диагноза, если эти больные являются кандидатами на оперативное вмешательство или лечение метастазов [244, 257]. Комиссия НАКБ поддерживает эту рекомендацию.

Несмотря на то, что серийный анализ КЭА широко используют при наблюдении за больными, отсутствует согласие по вопросу, какая степень повышения концентрации КЭА при серийных анализах является клинически значимой. По мнению комиссии EGTM, значимым является возрастание более чем на 30 % по сравнению с прежним уровнем. В то же время, оно должно быть подтверждено анализом следующего образца, полученного в пределах одного месяца. Если в этом образце уровень КЭА также повышен, пациент подлежит дальнейшему обследованию [246]. Однако уровень 30 % не прошел клиническую апробацию. Более того, его нельзя читать единственно возможным уровнем. Например, о необходимости принятия мер также может свидетельствовать небольшое повышение уровня КЭА — на 15–20 % в трех из нескольких последовательно проведенных анализов [246]. Следует также помнить, что низкая концентрация КЭА не обязательно означает отсутствие прогрессии опухоли, и для больных с клиническими симптомами рецидивов требуются дополнительные исследования, такие как компьютерная томография, рентген или колоноскопия, независимо от концентрации КЭА [246].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 3 КОМИССИИ НАСВ:  
СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КЭА  
ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

У больных КРР на II или III стадии концентрацию КЭА следует определять каждые 3 мес в течение минимум трех лет после установления диагноза, если больные являются кандидатами на оперативное вмешательство или лечение метастазов. Уровень обоснованности: I; сила рекомендации: А.

*КЭА в мониторинге поздних стадий КРР.* Как было отмечено в недавних обзорах [258, 259], прогноз для пациентов с КРР на поздних стадиях существенно улучшился в последние годы благодаря внедрению новых химиотерапевтических препаратов — иринотекана и оксалиплатина, моноклональных антител — бевакузумаба (Avastatin®), панитумумаба (Vectibix®) и цетуксимаба (Ergotinib®). Действительно, благодаря этим средствам медиана выживаемости у больных метастатическим КРР за последние 10 лет почти удвоилась [258–260]. Однако вследствие потенциальной токсичности этих средств, а также их высокой стоимости важно как можно быстрее установить их эффективность в замедлении прогрессирования опухоли.

В соответствии с руководством ASCO 2006 г., КЭА является предпочтительным маркером для мониторинга метастатического КРР при проведении системной терапии [244]. КЭА следует определять в начале лечения метастазов и каждые 1–3 мес во время активного лечения. Постоянно растущие концентрации указывают на прогрессию заболевания даже при отсутствии подтверждающих результатов радиологических исследований [242, 243]. В 2003 г. комиссия EGTM рекомендовала проводить во время лечения серийные определения концентраций КЭА каждые 2–3 мес [246]. В руководствах ASCO и EGTM отмечается необходимость осторожности при интерпретации растущих концентраций КЭА на ранней стадии лечения [16, 18]. Причина состоит в том, что некоторые препараты (например, 5-фторурацил с левамизолом и оксалиплатин) могут вызывать преходящее повышение уровня КЭА при отсутствии прогрессии заболевания [246].

ОБЗОРЫ

Для мониторинга больных КРР на поздних стадиях, проходящих системную терапию, комиссия НАСВ рекомендует регулярно проводить определение КЭА. В согласии с мнением комиссии ASCO [242, 243], подтвержденное повышение КЭА (например, более чем на 30 %) может рассматриваться как свидетельство прогрессирования заболевания. Конечно, надо убедиться в том, что этот результат не является ложноположительным из-за высвобождения маркера вследствие химиотерапии или заболевания, при котором повышается КЭА.

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 4 КОМИССИИ НАСВ:  
СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КЭА  
ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

У больных КРР на поздних стадиях следует проводить регулярное определение КЭА. Подтвержденное повышение КЭА (например, более чем на 30 %) указывает на прогрессирование заболевания, если исключены возможности ложноположительного повышения. Уровень обоснованности: III; сила рекомендации: В.

ДРУГИЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

**Раковый антиген СА 19-9.** При анализе СА 19-9 определяют муцин, содержащий сialiрированный эпиглоп *Lewisa-a*, эпиглоп фукопентозы II [261]. СА 19-9 является менее чувствительным маркером КРР, чем КЭА [262, 263]. Из предварительных результатов следует, что (как и в случае КЭА) концентрация СА 19-9 до операции у больных КРР имеет прогностическое значение [264–268]. Судя по доступным данным, определение СА 19-9 не может быть рекомендовано для больных КРР в качестве рутинной процедуры.

**СА 242.** При анализе СА 242 также определяют молекулы, подобные муцину. Хотя при КРР он менее чувствителен, чем КЭА, он может дополнять результаты определения КЭА при наблюдении больных КРР [263, 269]. Более того, из результатов предварительных исследований следует, что концентрация СА 242 до операции обладает прогностическим значением для КРР [270, 271]. Тем не менее, в настоящее время определение СА 242 не может быть рекомендовано для больных КРР в качестве рутинной процедуры.

ТКАНЕВЫЙ ИНГИБИТОР  
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ТИПА 1 (TIMP-1)

*TIMP-1* является гликопротеидом с *Mr* 25 кДа, обладающим многими активностями, в том числе способностью ингибировать металлопротеиназы, способствовать клеточной пролиферации и ингибировать апоптоз. При использовании твердофазного иммуно-

ферментного анализа (ELISA), выявляющего суммарные *TIMP* (то есть не только свободную форму, но и *TIMP-1* в составе комплекса с металлопротеиназами), было показано, что концентрации этого ингибитора в плазме значительно выше у больных КРР, чем у здоровых лиц или у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, аденомами или раком молочной железы [272, 273]. У больных КРР в А или В стадии по Дьюку, *TIMP-1* оказался в выявлении рака более чувствительным, чем КЭА: 58 % у *TIMP-1* против 40 % у КЭА при специфичности 95 и 56 % против 30 % при специфичности 98 %. У больных с ранними стадиями рака прямой кишки, *TIMP-1* и КЭА имеют одинаковую чувствительность [272]. В других исследованиях показано, что у больных КРР концентрация *TIMP-1* в плазме до операции является прогностическим признаком, не зависящим от стадии по Дьюку и от локализации опухоли [274, 275]. Особо следует отметить, что у больных на II стадии с низкой концентрацией *TIMP-1* в плазме (при разбиении на уровне 70 % процентиля) спектр выживаемости такой же, как в общей популяции того же пола и возраста.

Хотя предварительные результаты, полученные с *TIMP-1*, выглядят перспективными, этот маркер в настоящее время нельзя рекомендовать для выявления раннего КРР или для оценки прогноза у пациентов с этим заболеванием.

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 5 КОМИССИИ НАСВ:

СА 19.9, СА 242 ИЛИ TIMP ПРИ КРР  
Определение СА 19.9, СА 242 или *TIMP-1* не рекомендуется в качестве рутинной процедуры. Уровень обоснованности: III/IV; сила рекомендации: В/С.

ТКАНЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Потенциальное прогностическая и предсказательная ценность для больных КРР была проверена у нескольких тканевых маркеров опухолей. К их числу относятся тимидилатсинтаза [276–280], микросателлитные участки хромосом (*MSI*) [281–285], ген с делецией при КРР [286–288], урокиназа/ингибитор-1 активатора плазминогена *PAI-1*) [289–291], мутантный ген *ras* [292] и мутации или повышенная экспрессия гена *p53* [293]. На основании имеющихся данных, ни один из этих маркеров в настоящее время нельзя рекомендовать в качестве рутинного маркера при определении прогноза и предсказания результатов лечения. В то же время, растет число публикаций, указывающих на наличие связи *K-ras* дикого типа с выгодой от лечения антителами против рецепторов эпидермального фактора роста цетуксимабом и панитумабом [294–297].

## РЕКОМЕНДАЦИЯ № 6 КОМИССИИ НАСВ:

## ТКАНЕВЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ КРР

Использовать тимидилатсинтазу, *MSI*, ген с делецией при КРР, урокиназу/ингибитор-1 активатора плазминогена (*PAI-1*) или белок *p53* для прогноза и предсказания реакции на лечение при КРР не рекомендуется. Уровень обоснованности: III; сила рекомендации: В. Определение мутаций *K-ras* возможно будет использовать в перспективе для предсказания выгоды лечения антителами против рецепторов эпидермального фактора роста.

## МАРКЕРЫ В КАЛЕ

Скрытая кровь (fecal occult blood test – *FOBT*) является чаще всего используемым маркером КРР в кале. Часто для ее выявления используют так называемый гваяковый тест, в котором применяют соединение, получаемое из смолы дерева гуайа, и иммунохимический тест (*FIT*) [298–301]. Гваяковый тест определяет псевдопероксидазную активность гема в гемоглобине, иммунохимический – глобин человека. Поскольку пероксидазная активность присутствует в некоторых фруктах и овощах, они могут приводить к получению ложноположительных результатов. Также этому тесту могут мешать и некоторые лекарственные препараты, такие как нестероидные противовоспалительные. Несмотря на подобные ограничения, многие рандомизированные исследования показали, что скрининг с помощью гваякового теста снижает смертность от КРР [302–306].

Эффективность *FIT* в снижении как заболеваемости, так и смертности от КРР не проверена в крупных популяционных исследованиях. В то же время, на основании имеющихся данных, этот метод при скрининге на КРР можно считать, как минимум, не менее точным в сравнении с гваяковым тестом [298, 301, 307]. Преимущества иммунохимического теста над гваяковым следующие [298, 299, 307]:

- более высокая чувствительность к человеческой крови;
- независимость от характера питания и лечения;
- возможность автоматизации;
- некоторые результаты указывают на лучшее вовлечение населения в скрининг;
- возможность сравнительных количественных оценок при поправках на чувствительность и специфичность;
- поскольку *FIT* обычно не выявляет измененную кровь из верхних сегментов желудочно-кишечного тракта, этот метод более специфичен к кровотечениям из нижних сегментов.

В согласии с другими экспертными комиссиями [308–310], комиссия НАСВ рекомендует, чтобы все лица 50 лет и старше проходили скрининг на КРР. Для подобного скрининга предложены многочисленные процедуры [306–308], однако ни одна из них не обладала существенными преимуществами перед другими. В связи с этим, выбор процедуры зависит от ее доступности, личных предпочтений исследователя и риска КРР [311].

По данным Национальной объединенной противораковой сети (*NCCN*), определение скрытой крови следует проводить в трех последовательных образцах кала, полученных при условии нахождения пациента на предписанной диете [30]. Эта организация рекомендует для анализа конкретный метод *Нетоскулт Сенса*. И *NCCN*, и Американское противораковое общество рекомендуют использовать образцы кала, получаемые при пальпации прямой кишки [308, 311].

Хотя показано, что скрининг приводит к снижению смертности от КРР [302–305, 312], он может быть связан с некоторыми нежелательными эффектами. К их числу относятся психологические последствия ложноположительных результатов, возможные осложнения колоноскопии, ложноотрицательные результаты и возможность гипердиагностики [312]. В последнем случае это может приводить к ненужному обследованию и лечению.

По причине того, что тесты на скрытую кровь нечувствительны к аденомам и раннему КРР, многочисленные исследования, проведенные в последние годы, были направлены на другие маркеры в кале, особенно на гены, в которых в ходе развития КРР происходят мутации. В число наиболее исследованных маркеров такого рода входят мутантные гены *ras*, мутации в гене *p53*, специфически метилированные гены, *MSI* и длинные ДНК [231, 313–316]. Все опубликованные на сегодняшний день исследования по таким маркерам были проведены на небольших выборках больных. На основании обзора литературы [298] был сделан вывод, что чувствительность разных наборов ДНК в тестах на инвазивный КРР варьировала в диапазоне 52–98 % (в среднем 64 %), а их чувствительность – 93–97 % (в среднем 95 %).

Хотя число больных в большинстве работ по оценке ДНК-маркеров КРР невелико, одна из конкретных панелей ДНК недавно была изучена на большой бессимптомной популяции [37]. Из 31 диагностированного случая инвазивного КРР, этой панелью были выявлены 16, тогда как тестами на скрытую кровь – только 4 (51,6 против 12,9 %,  $p = 0,003$ ). Из 71 случая инвазивного КРР и аденом с высокой степенью дисплазии с помощью панели ДНК были выявлены 29, а с помощью определения скрытой крови – только 10 ( $p < 0,001$ ). Хотя у ДНК-панелей чувствительность



ОБЗОРЫ

выше, чем у теста на скрытую кровь, ни тот, ни другой тест не выявил большинство карцином или аденом на поздней стадии [317]. Однако ввиду более высокой чувствительности панели ДНК, можно ожидать, что ее использование приведет, по крайней мере, к не меньшему снижению смертности от КРР. Вместе с тем, стоимость и технические требования при этом будут выше. Более того, неясно, какая комбинация ДНК-маркеров обеспечивает оптимальное соотношение чувствительности и специфичности [231].

Один из главных аргументов против использования ДНК-панели, особенно на больших популяциях, состоит в высокой стоимости при сравнении с определением скрытой крови [318, 319]. В 2004 г. путем моделирования было проведено сравнение экономической эффективности ДНК-панели и стандартных маркеров для выявления КРР. Основные выводы были следующие.

- В сравнении с отсутствием скрининга, любые его стратегии увеличивают ожидаемую продолжительность жизни при расходах, которые в этом исследовании были сочтены разумными.

- В сравнении с отсутствием скрининга, тесты на ДНК в кале дают прибавку в 4 560 лет жизни на 100 000 населения при расходах 47 700 US\$ на каждый добавленный год жизни.

- Самыми эффективными оказались тесты на скрытую кровь и эндоскопическое обследование сигмовидной кишки: 6 190 и 6 270 лет жизни, соответственно, на 100 000 населения при расходах 17 010 и 17 000 US\$.

- Все общепринятые подходы при их сравнении с тестами на ДНК в кале дают больше дополнительных лет жизни за меньшую цену.

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 7 КОМИССИИ НАСВ:  
ПРИМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ В КАЛЕ  
ПРИ СКРИНИНГЕ НА КРР

НАСВ рекомендует проведение скрининга на КРР для всех лиц 50 лет и старше. Поскольку неизвестно, какой тест наиболее эффективен при скрининге, выбранный метод, вероятно, будет зависеть от риска КРР, доступности в конкретном месте и личных предпочтений. Хотя определение скрытой крови является наиболее проверенным подходом при скрининге на КРР (уровень обоснованности: I; сила рекомендации: A), также возможны тесты на ДНК в кале. Потенциальные вредные последствия скрининга включают осложнения колоноскопии и лечения, возможность гипердиагностики, что приводит к ненужным исследованиям, ложноположительным и ложноотрицательным результатам.

Несмотря на относительно высокую стоимость и технические требования, отсутствие рандомизированных проспективных исследований тестов на ДНК в кале, в недавних руководствах, подготовленных совместно Американским противораковым обществом, Объединенной рабочей группой медицинских обществ США и Американской коллегией радиологов, указано, что сейчас имеются достаточные основания для включения ДНК-маркеров в кале «в число приемлемых опций для скрининга на КРР» [320, 321].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

В отношении генетического тестирования признаков предрасположенности к КРР, то есть семейного аденоматозного полипоза и наследственного неполипозного КРР, комиссия НАКБ поддерживает ранее опубликованные рекомендации в руководствах [308, 322–326].

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 8 КОМИССИИ НАСВ:  
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ КРР

Скрининг на генетическую предрасположенность к КРР следует начинать с подробного семейного анамнеза. Перед включением в скрининг кандидаты должны пройти генетическое консультирование. У лиц с подозрением на предрасположенность к семейному аденоматозному полипозу генетическое тестирование можно использовать для подтверждения диагноза у подозреваемых пробандов и для оценки риска у бессимптомных членов семьи. Если известно, что мутация, ответственная за семейный аденоматозный полипоз, локализована в гене *APC*, можно рассматривать возможность тестирования этой мутации во всей семье (уровень обоснованности: экспертное мнение; сила рекомендации: A). Тестирование на *MSI* и/или иммунохимическое определение конкретных ферментов системы коррекционной репарации ДНК можно использовать для предварительного скрининга наследственного неполипозного КРР. Если у индивида определен высокий уровень *MSI*, следует тестировать его на наличие мутации в генах *MLH1*, *MLH2*, *MSH6* или *PMS2* (уровень обоснованности: III/IV; сила рекомендации: A).  
*MLH1*: гомолог-1 гена *mutL E. coli*, неполипозный КРР типа 2; *MLH2*: гомолог-2 гена *mutL E. coli*, неполипозный КРР типа 1; *MSH6*: гомолог 6 гена *mut5 E. coli*; *PMS2*: гомолог гена с повышенной экспрессией при постмитотической сегрегации хромосом у *S. cerevisia*.

## КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ ОТНОСИТЕЛЬНО МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ ПРИ КРР

Хотя проверку на использование при КРР прошли многие маркеры, только небольшое их число можно рекомендовать для клинического применения. К их числу относится КЭА — для послеоперационного наблюдения больных, которые могут быть кандидатами либо на хирургическую резекцию, либо на химиотерапию; скрытая кровь в кале — для скрининга раннего КРР у лиц 50 лет и старше; *MSI* — как суррогатный маркер для выявления лиц, у которых следует провести генетическое тестирование *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2* для выявления наследственного не-

полипозного КРР; *APC* — для выявления семейного аденоматозного полипоза. Перспективным новым маркером, определяемым в плазме крови, является *TIMP-1*. Как было отмечено выше, из предварительных результатов следует, что этот маркер может быть более чувствительным, чем КЭА, при выявлении раннего КРР, а также в качестве независимого прогностического признака при КРР. Эти результаты следует подтвердить в крупных проспективных исследованиях. Один из наиболее перспективных тестов на КРР представляет собой панель ДНК в кале [317]. Этот тест следует упростить, сделать доступным при снижении стоимости и проверить в дальнейших исследованиях.

Список литературы см. на сайте [www.terramedica.spb.ru](http://www.terramedica.spb.ru)